

**V. OLÁH ANNA DR., IVÁDY GERGELY DR., KAPPELMAYER JÁNOS DR.**

Debreceni Egyetem OEC, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen

# KÉNYES PARAMÉTEREK A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK PERDÖNTŐEK A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ MEGÍTÉLÉSÉBEN. A MÉRT ÉRTÉKEKET – MINT AZT KORÁBBI ELEMZÉSEKBŐL TUDJUK – PREANALITIKAI, ANALITIKAI ÉS POSZTANALITIKAI VARIABILITÁS JELENTŐSEN BEFOLYÁSOLHATJA. ÁLTALÁNOS TAPASZTALAT, HOGY A LABORATÓRIUMI EREDMÉNYEKBE A LEGJELENTŐSEBB VARIABILITÁST A PREANALITIKAI HIBÁK OKOZZÁK. A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ SZEMPONTJÁBÓL FONTOS PARAMÉTEREKET (KOLESZTERIN, HDL-C, LDL-C, TRIGLICERID, Lp(a), APO-A1, APO-B100, MIKROALBUMIN, KREATININ, eGFR, GLIKÁLT HEMOGLOBIN) SZINTÉN BEFOLYÁSOLHATJÁK OLYAN PREANALITIKAI FAKTOROK, MINT A NEM MEGFELELŐ MINŐSÉGŰ, VAGY A NEM MEGFELELŐEN TÁROLT MINTA, A NEM TELJESEN ÉHGYOMORRA LEVETT VÉRMENTA VAGY A MEGELŐZŐ GYÓGYSZERSZEDÉS. AZ EZEN PARAMÉTEREKET ÉRINTŐ ANALITIKAI MÓDSZEREKBEN AZ UTÓBBI ÉVEKBEN TÖBB VÁLTOZÁS KÖVETKEZETT BE, ELÉG, HA PL. A DIREKT LDL-MÉRŐ MÓDSZEREK ELTERJEDÉSÉRE VAGY A GLIKÁLT HEMOGLOBIN – TÖBBFÉLE MÓDON TÖRTÉNŐ – TELJESEN AUTOMATIZÁLT MEGHATÁROZÁSÁRA GONDOLUNK. A LABORATÓRIUMI TESZTEK ISMÉTELT VIZSGÁLATÁNÁL FELTÉTLENÜL FIGYELEMBE KELL VENNİ AZ ADOTT LABORATÓRIUMI MÓDSZER (FOTOMETRIA, TURBIDIMETRIA, KROMATOGRÁFIA STB.) INHERENS VARIÁNCIÁJÁT IS. A FENTI PARAMÉTEREK POSZTANALITIKAI VARIABILITÁSA IS JELENTŐS LEHET. AZ eGFR KISZÁMÍTÁSA ESETÉN, PL. A KÖZÖLT FORMULÁK EGY RÉSZÉ NEM ELÉG SZENZITÍV BIZONYOS GFR-TARTOMÁNYOKBAN, VALAMINT NEM EGYFORMÁN ALKALMAZHATÓ KÜLÖNBÖZŐ RASSZOK ESETEK ÉS EGYÁLTALÁN NEM ALKALMAZHATÓ BIZONYOS ÉLETKORBAN. A POSZTANALITIKAI FOLYAMATHOZ TARTOZIK A „TURNAROUND TIME”, VAGYIS A LELETÁTFORDULÁSI IDŐ, AMELY A MAI FELGYORSULT BETEGELLÁTÁSBAN SZINTÉN FONTOS MINŐSÉGÜGYI PARAMÉTERE A VIZSGÁLATOKAT VÉGZŐ LABORATÓRIUMOKNAK.

**Kulcsszavak:** CRP, HbA<sub>1c</sub>, mikroalbuminuria, homocisztein, koleszterin

LABORATORY TESTS ARE CRUCIAL IN THE ESTABLISHMENT OF CARDIOVASCULAR RISK. THE MEASURED VALUES – AS WE KNOW FROM PREVIOUS STUDIES – CAN BE INFLUENCED BY PREANALYTICAL, ANALYTICAL AND POSTANALYTICAL VARIABLES. IT IS GENERALLY ACCEPTED, THAT MOST OF THE LABORATORY ERRORS ARE CAUSED BY PREANALYTICAL PROBLEMS. AMONG THE PARAMETERS, THAT ARE CRUCIAL FROM THE CARDIOVASCULAR POINT OF VIEW (CHOLESTEROL, HDL-C, LDL-C, TRIGLICERIDE, Lp(a), APO-A1, APO-B100, MICROALBUMIN, CREATININE, eGFR, GLYCATED HAEMOGLOBIN) RESULTS ARE ALSO INFLUENCED BY PREANALYTICAL FACTORS LIKE INSUFFICIENT OR INAPPROPRIATELY STORED SAMPLE, NON-FASTING BLOOD DRAWING OR PREVIOUS DRUG TREATMENT. THE METHODS HAVE UNDERGONE SIGNIFICANT CHANGE IN THE PAST YEARS LIKE THE GENERAL AVAILABILITY OF DIRECT LDL MEASURING TECHNIQUES OR THE MEASUREMENT OF GLYCATED HAEMOGLOBIN BY VARIOUS AUTOMATED METHODS. WHEN A LAB TEST IS REPEATEDLY CARRIED OUT, IT IS IMPORTANT TO TAKE INTO CONSIDERATION THE INHERENT VARIANCE OF THE TECHNIQUE (PHOTOMETRY, TURBIDIMETRY, CHROMATOGRAPHY). MOST METHODS ARE ALSO SUBJECT TO POSTANALYTICAL VARIABILITY. IN THE CALCULATION OF eGFR THE PUBLISHED FORMULAE ARE NOT SENSITIVE ENOUGH IN CERTAIN GFR RANGE, PROVIDE DIFFERENT DATA IN VARIOUS RACES AND MOST OF THEM ARE NOT APPLICABLE IN CHILDREN. THE POSTANALYTICAL CHARACTERIZATION ALSO INCLUDES THE EVALUATION OF TURNAROUND TIME THAT IS AN IMPORTANT QUALITY INDICATOR IN TODAY'S HEALTH CARE.

**Keywords:** CRP, HbA<sub>1c</sub>, microalbuminuria, homocysteine, cholesterol

Az akut szív- és érrendszeri betegségek diagnosztikájában a laboratóriumi vizsgálatok alapvetők. Az automatizációval a laboratóriumi diagnosztika során előforduló hibák aránya lényegesen csökkent. Így ma az ún. analitikai hibák aránya nem számottevő, az összes hiba 10%-nál kevesebb (1). Jóval nagyobb viszont az ún. preanalitikai (46-68%) és posztanalitikai (19-47%) tényezők szerepe az esetleg nem megfelelő kezelés indításában.

## PRE- ÉS POSZTANALITIKAI TÉNYEZŐK

A legtöbb laboratóriumi eredmény függ az utolsó étkezés óta eltelt időtől, ezért általában reggeli éhomi vérvétel javasolt. Ha ez a feltétel nincs meg, magasabb a vérben a glükóz, vas, foszfor, triglicerid (TG) szint, ráadásul a lipémia több tesztet zavar. A reggeli vér vagy vizelet mintavétel mellett szól a metabolit-koncentrációk napszaki ingadozása, ez a hormonok és a vizeletben ürített anyagok esetén jelentős. Fekvő betegnél célszerű a vérvételt is így végezni, mert hirtelen testhelyzetváltozás után változik a proteinek és ionok koncentrációja a vérben. Preanalitikai hibát okoz a meghatározásban, ha nem megfelelően veszik le a mintát (pl. infúzióval szennyezett vér, kevés minta). Ugyancsak téves eredményhez vezet a pontatlan mintaazonosítás (adattévesztés, ismeretlen mintavételi idő), a mintakezelés hibái (hűtés hiánya, pH-beállítás, hosszas tárolás/szállítás miatti bomlás, hemolízis). Az analitikai eredmények bizonytalansága (torzítás, sorozaton belüli és sorozatok közötti variancia) a laboratórium műszaki, szakmai hátterétől függ, amely az analizátorok karbantartásával, rendszeres belső és külső minőségellenőrzéssel (QC), a nemzetközi elvárások szintjén tartható. Ezért, ha a beteg kórképének vagy korábbi adatainak ellentmondó laboratóriumi eredményt kapunk, elsőként a pre- és posztanalitikai okokra kell gondolni. Ahogy Plebani is utalt rá (1), a laboratóriumi hiba helyett inkább a laboratóriumi vizsgálatokat megelőző és követő, azaz orvosi laboratóriumi hibákról beszélhetünk. Posztanalitikai hiba, ha a lelet későn jut el a kérő orvoshoz vagy egy jó laboratóriumi eredmény-

ből nem hozzáillő képlettel, mértékegységgel számítanak egy új adatot (kreatinin clearance, glomerulus filtrációs ráta, liquor indexek). Az eGFR alkalmazásánál utalunk a Magyar Nephrológiai Társaság és Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság közös útmutatójára (2). Az eGFR számításakor figyelembe kell venni a beteg életkorát, nemét, a rasszt és az alkalmazott kreatinin módszer kalibrációját. Az új kreatinin módszerekkel (pl. ID-MS-sel kalibrált kompenzált Jaffé, enzimatikus) pontosabb, de a korábban alacsonyabb szérumszint kreatinint kapunk. Emiatt nemcsak a referenciatartomány, de a GFR formula is változott: ma felnőtteknél az új típusú kreatininhez az új MDRD-175 képlet ajánlott. A különböző indexek számításakor kulcskérdés a megfelelő mértékegység (SI) használata, ennek pontos jelölése (liquor albumin, illetve Ig-hányadosok, vizelet analit/kreatinin indexek). Ugyancsak posztanalitikai hibát okoz, ha a referenciatartomány nem-, és korfüggése nem ismert. Az egyes laboratóriumi tesztek szenzitivitása és specificitása eltérő lehet egy adott betegségre, erre a vizsgálat kérésénél és értékelésénél figyelni kell. Egy mai, korszerű kardiovaszkuláris profilt kielégítő laboratóriumban a következő paraméterek alapvetők: CRP, HbA<sub>1c</sub>, vizelet albumin, homocisztein, MTHFR génmutáció, LDL-, HDL-, összkoleszterin.

„Pre-preanalitika” és „poszt-posztanalitika”: Viszonylag kevesen foglalkoznak ezzel a két fázissal, amelyek a kezelőorvos által kért laboratóriumi vizsgálatok kiválasztását (pre-pre), illetve a kézhez kapott eredmények értelmezését (poszt-poszt) jelentik. Laposata és Dighe (3) eredményei azt mutatják, hogy az itt előforduló hibák száma (pl. a helytelen vizsgálatválasztás vagy az eredmények félreértelmezése) jóval több, mint az egyéb hibáké.

## ÚJABB MÓDSZEREK A KARDIOVASZKULÁRIS PROFILBA TARTOZÓ LABORÁTORIUMI TESZTEK KÖRÉBEN

**C-REAKTÍV PROTEIN (CRP)**  
A gyulladások érzékeny, akutfázis-proteinje, koncentrációja gyorsan nő a szövetkárosodás után és a fagocitózis

megindításával elősegíti a toxikus anyagok semlegesítését. Bakteriális fertőzés kezelésekor a CRP a terápia hatékonyságát is jelzi. Mivel a CRP a szisztémás gyulladások érzékeny markere, a kardiovaszkuláris rizikó becsülhető a referenciatartományon belüli (<5 mg/l) individuális CRP és a többi rizikófaktor követésével. A CRP elterjedt módszere az immunturbidimetria. A korszerű ultraszenzitív CRP-reagensek kb. 0,1 mg/l-től detektálják a CRP-t, viszont a mérés felső lineartási határa alacsony (pl. 20 mg/l CRP-HS, Roche). Ehelyett manapság általában ún. „full-range CRP” reagenseket alkalmaznak (pl. Randox, CRPLX Roche, Modular), amelyek már 1 mg/l alatti tartománytól is mérnek és a felső határ 200-300 mg/l.

## HEMOGLOBIN-A<sub>1c</sub>

A normál hemoglobin (HbA) N-terminális β-globinjából nem-enzimatiszós úton képződő glikált termék, mennyisége arányos a megelőző 2-3 hónapban mért glükóz koncentrációjával. A Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) szerint a vércukor és HbA<sub>1c</sub> szoros kontrolljával csökkenthető a diabétesz szövődménye (4-7). HbA<sub>1c</sub>-meghatározásra ma a hazai kiemelt kórházi laboratóriumok 60-70%-a a standard nagynyomású folyadékromatográfiás (HPLC) módszert alkalmazza. Ezzel 1-2 perc alatt jól elválaszthatók a hemoglobinfракciók (A, A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub>, A<sub>1c</sub>, F stb.), a referenciatartomány 4,2-6,1% (Bio-rad, Variant).

A növekvő igény miatt megjelent az immunturbidimetriás IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) módszer, amely a vörösvértestek szelektív roncsolásán alapul. Így csak azok a glikált hemoglobink reagálnak, amelyek rendelkeznek az anti-test-felismerő régióval. Bár ezzel a módszerrel együtt mérünk többféle glikált hemoglobinfракciót, de így a hemoglobinopathiás és urémiás betegek karbamilált HbA<sub>1c</sub>-je is meghatározható. Problémát jelenthet, hogy az IFCC-módszerrel kapott HbA<sub>1c</sub>-értékek és a referenciatartomány alacsonyabb: 2,9-4,2% (8, 9). A korábbi DCCT/NGSP által tanúsított HPLC-s és az újabb immunturbidimetriás IFCC-eredmények konverziója az alábbiak szerint történhet:

IFCC  $A_{1c} = 1,093(NGSP A_{1c}) - 2,35$

### MIKROALBUMINURIA

Ma helyesebb vizeletalbuminról beszélni, amely az érkárosodás érzékeny markere. A vizeletalbumin pontos meghatározásának előfeltétele lenne a pontos 24 órás vizeletgyűjtés, ennek hiányában az egymást követő eredmények bizonytalansága (variációs koefficiense, CV) elérheti a 150%-ot, amely megkérdőjelezi diagnosztikai értékét. A gyűjtés bizonytalansága miatt a reggeli első vagy második vizeletből meghatározott albumin/kreatinin index (ACR) használata terjedt el az utóbbi évtizedben. Az így kapott vizeletalbumin index követésével már korai stádiumban fény derülhet a különféle érkárosodásokra, segíthet a stroke típusának megítélésében (vérzéses stroke-nál magasabb az ACR, mint vérzés nélkül). Ehhez azonban a ma használt különböző albumin-meghatározások standardizációja aktuálissá vált (10, 11). Az in vivo proteolízis miatt az albumin kb. 99%-a különböző fokban degradált és kb. 1%-a ép. A degradált molekulák heterogének, így a HPLC magasabb értéket ad, mint az immunoassay, amelyben csak az antitesthez kapcsolódni képes molekulák reagálnak. A HOPE-tanulmány szerint (11) egy felnőttél a vizelet ACR referenciatartomány felső határa HPLC-vel kb. 3,1 mg/mmol, míg radioimmunoassay-vel és más ultraszenzitív immun-turbidimetriás tesztekkel ez 0,7 mg/mmol. Gyakorlatilag ez utóbbinál egy 12 mmol/l-es vizelet kreatininél kb. 10 mg/l albumin, míg egy hígabb vizeletben, pl. 6 mmol/l-kreatinin mellett már csak 5 mg/l körüli vizeletalbumin tekinthető normál értéknek! Ez felveti a referenciatartomány csökkentésének kérdését, vagy legalábbis az azon belüli 10-30 mg/l vizeletalbumin szigorúbb megítélését. Diabéteszes betegek mikroalbumin tesztjénél immunológiai módszerrel az ACR értéke csak 1,4 mg/mmol-ig elfogadott, míg HPLC-vel 5,2-ig (11, 12).

### HOMOCISZTEIN (HCY)

Esszenciális aminosav, amelyet a metionin- $\beta$ -szintáz átalakít metioninná. Ezt a remetilációt a metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) katalizálja, amelynek a tetrahidrofolát és a  $B_{12}$ -vitamin kofaktorai. A HCY lebom-

1. TÁBLÁZAT: HDL KOLESZTERIN MEGHATÁROZÁSI MÓDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA EURÓPAI LABORATÓRIUMOKBAN A LABQUALITY 2007. ÉVI KÖRVIZSGÁLATAI SZERINT

MÓDSZER	HDL-C (mmol/L)	Csoport CV (%)	HDL-C (mmol/L)	Csoport CV (%)
	2007. FEBRUÁR		2007. SZEPTEMBER	
DIREKT ENZIMATIKUS 1	1,87	5,2	0,57	13,5
DIREKT ENZIMATIKUS 2	1,78	6,1	0,57	12,0
DIREKT ENZIMATIKUS 3	2,24	11,9	0,60	22,7
PEG PRECIP.+ENZ.	1,73	15,2	0,65	48,4
P-WOLFRAMÁT PRECIP.+ENZ.	1,96	24,3	0,62	47,9
DEXTRÁN-SO <sub>4</sub> PRECIP.+ENZ.	1,80	7,6	0,60	17,6
ÁTLAG	1,90	11,7	0,60	27,0

tásában kulcsszerepe van még a  $B_6$ -dependens cisztation- $\beta$ -szintáz (CBS) enzimnek. A HCY jelentőségét először a veleszületett homocisztiuriában írták le, de jelentősége nőtt az ateroszklerózis és trombózis koleszterintől független rizikótényezőjeként (13, 14). A magas plazma HCY érkárosító hatása az endothelsejtek oxidatív károsodásával és az érfa fokozott proliferációjával függ össze. A 12,5  $\mu$ mol/l fölötti HCY esetén fontos meghatározni a folsav,  $B_6$ -,  $B_{12}$ -vitaminszinteket és az MTHFR-enzimet kódoló gén polimorfizmusát.

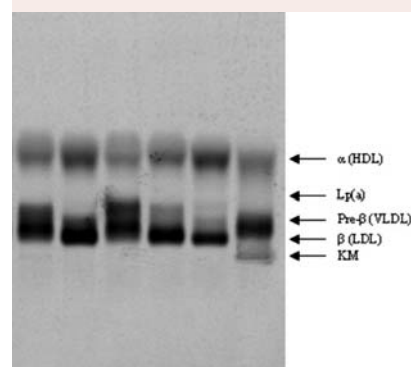
### A HDL- ÉS LDL-KOLESZTERIN

A HDL-koleszterintől a többi lipidfrakciót régebben különböző kicsapásos módszerekkel különítették el és enzimatikusan határozták meg. Később próbálkozások történtek a gélelektroforézis-enzimatisztikus festés kombinációjára, de ez is hosszadalmas volt (15). Az egyik vezető európai minőségellenőrző szervezet (Labquality) 2006-os adatai szerint még a laboratóriumok 10-12%-a alkalmazza a kicsapásos módszert, de ebben a csoportban nagy a mért eredmények közötti szórás (CV): normál HDL-nél ez 8-24%, míg a direkt enzimatisztikus módszer szórása csak 5-12% (1. táblázat). Emiatt áttörést jelentett a kicsapás nélküli, teljesen automatizálható, pontosabb direkt enzimatisztikus HDL-meghatározás (16). Ez a standard módszerrel jól korrelál, és nem torzít, míg a régi kicsapásos módszer kb. 0,1 mmol/l-rel alámérté a HDL érté-

két (17, 18). Ennek oka az lehet, hogy kicsapással a HDL apolárosabb pre-beta frakcióját eltávolítják, míg a direkt módszer ezt is méri (19). Az új 3. generációs (pl. HDL-C plusz) homogén HDL-C assay lényege, hogy a  $Mg^{++}$ -ionok jelenlétében a detergens inaktív komplexet képez a HDL-től különböző lipidekkel (LDL, IDL, VLDL, kilomikron), így a polietilén-glikollal módosított enzimek (PEGME) csak a HDL-t bontják. A 2-3. generációs tesztek kalibrátora a referenciamódszerre visszavezethető és az NCEP által validált (20).

Mivel ezek a HDL-értékek 0,1-0,2 mmol/l-rel magasabbak, mint 5-10 éve, felvetődött az igény a referenciatartomány emelésére. Az NCEP 2001 évi irányelve szerint alacsony a HDL (magas a kardiovaszkuláris kockázat) 1,04 mmol/l alatt, magas a HDL (nincs kardiovaszkuláris kockázat) 1,56 mmol/l felett (20). A kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről szóló II. Magyar

1. ÁBRA: LIPOPROTEIN FRAKCIÓK ELVÁLASZTÁSA GÉLELEKTROFORÉZISSEL



Terápiás Konszenzus Konferencia ajánlása férfiaknál az 1 mmol/l-nél magasabb, nőknél az 1,3 mmol/l-nél magasabb HDL-koleszterint tekinti célértéknek nagy kardiovaszkuláris kockázatot állapítva (21).

Az LDL-koleszterint az elmúlt években a Friedewald-formulával számították vagy ritkábban ultracentrifugálással, elektroforézissel (1. ábra) határozták meg, ezek szerepe azonban jóval kisebb lett a direkt enzimatisz LDL-teszt megjelenése óta. A Friedewald-formulával az LDL alábecsülés 4-12% (lipémiás mintánál akár 30%) is lehet, így használata már nem tekinthető korszerűnek (22). Az új direkt LDL-módszer elve, hogy detergenssel szelektíven oldják, és egy cukorkomponenssel blokkolják a nem-LDL-szerkezetű lipideket, majd enzimatisz meg határozzák az LDL-t. Az újabb 2. generációs LDL-reagenssekkel már lipémiás mintákból (kb. 13 mmol/l TG-ig) is lehet eredményt kiadni. Hazánkban a direkt LDL-teszt HDL-hez hasonló költsége egyelőre gátolja, hogy az LDL is az alapellátás tesztjévé váljon. Mivel ma pontosan meghatározható a HDL, LDL, TG, ezek mellett

a jövőben valószínűleg ritkábban fogják alkalmazni rutinszerűen az összkoleszterint. Ezek mellett a lipoproteinek (apo-A1, -B, -C, -D, -E, Lp[a]), az oxidált LDL és a kicsi-sűrű (small dense) LDL diagnosztikai jelentősége is nő.

## MEGBESZÉLÉS

### KORLÁTOK A KARDIOVASZKULÁRIS PROFIL LABORATÓRIUMI TESZTJEINEK ALKALMAZÁSÁBAN

A közelmúltban ezen a területen is újabb laboratóriumi módszerek jelentek meg, amelynek korlátait az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni. A CRP-reagensok szélesebb tartományban alkalmazhatók. A HPLC-s HbA<sub>1c</sub> mellett megjelent az automatizálható immunturbidimetriás módszer. Ezzel viszont lényegesen alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-t kapunk, mint a HPLC-vel, ez az interpretálásnál figyelmet érdemel. A vizeletalbumin bár érzékeny markere lehet az érkárosodásnak, a különböző módszerek standardizációjáig a különböző időben és he-

lyen mért minták eredményeinek összevetése nem mindig lehetséges. A homocisztein esetében a HPLC-ről általában áttértek az immunológiai módszerekre. A ma elterjedt HCY fluoreszcens polarizációs immunoassay (FPIA) alkalmazását limitálja, hogy interferál néhány citosztatikummal, antiepileptikummal. Célszerű a totál HCY-t meghatározni, de a koncentrációja a vérben kortól, nemtől, földrajzi és genetikai faktoroktól is függ. Az ágyymelletti kardiovaszkuláris kockázatbecslés jövőbeli eszközei a protein biochipek lehetnek. Ezek kevés mintából egy kis lap több tesztmezején rövid idő alatt párhuzamosan több kardiovaszkuláris paramétert határoznak meg, amelyek értékelése egyedi „térképet” ad a páciensről. Pl. a myoglobin a miokardiális infarktust követő 2-3. órában már jelez, a CK-MB később emelkedik, de 3-4 napig kóros lehet, a FABP (fatty acid binding protein) az első 24 órában nő, a Troponin-I pedig emelkedett lehet az 5-6. órától akár a 14. napig is.

Az ilyen ágyymelletti gyors tesztek előnye, hogy a szélesebb időintervallum jut a diagnosztika és a terápia számára.

## IRODALOM

1. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 750–759.
2. Mátyus J, V. Oláh A, Fodor B, Horváth AR. A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság és a Magyar Nephrológiai Társaság tájékoztatója a számított GFR (eGFR) bevezetéséről laboratóriumok számára. A MLDT és a MANET közös kiadványa. 2007; 1–3.
3. Laposata M, Dighe A. „Pre-pre” and „post-post” analytical error: high incidence patient safety hazards involving the laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45 (6): 712–719.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
6. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986; 32: B64–B70.
7. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care* 2002; 25: 275–278.
8. Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Determination of reference levels in adults for hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>). Poster, Euromedlab, Barcelona 2003.
9. Report of the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA<sub>1c</sub> Assay. London, UK January 20, 2004, EASD new Section 5/2004.
10. McQueen MJ. Standardisation of microalbumin, *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: (Suppl): S13.
11. McQueen MJ, Gerstein HC, Pogue J, et al. Reevaluation by HPLC: Clinical significance of microalbuminuria in individuals at high risk of cardiovascular disease in Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 889–896.
12. Gansewoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Intern* 2005; 67 (Suppl 94): S28–S35.
13. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Hemost* 1999; 81: 165–176.
14. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764–1779.
15. Benlian P, Cansier C, Hennache G, et al. Comparison of a new method for the direct and simultaneous assessment of LDL- and HDL-cholesterol with ultracentrifugation and established methods. *Clin Chem* 2000; 46: 493–505.
16. Charlton-Menys V, Liu Y, Moorhouse A, et al. The robustness of the Roche 2nd generation homogenous HDL cholesterol (PEGME) method. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 142–144.
17. Kimberly MM, Leary E, Cole TG, et al. Selection, validation, standardisation and performance of a designed comparison method for HDL-cholesterol for use in the Cholesterol Reference Method Laboratory Network, *Clin Chem* 1999; 45: 1803–1812.
18. Jensen T, Diensen B, Truong Q. Comparison of a homogeneous assay with a precipitation method for the measurement of HDL-cholesterol in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1914–1918.
19. Okada M, Matsuto M, Miida T, et al. Lipid analyses for the management of vascular disease. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 190–199.
20. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, NIH publication No 01–3670; May 2001.
21. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Halmy L, Jermendy Gy, Zámolyi K és Kiss I. Aktualitások a kardiovaszkuláris kockázat értékelésében és a preventív terápiában a II. Magyar terápiás Konszenzus Konferencia Ajánlásaiban. *Orvosi Hetilap* 2006; 28: 1299–1306.
22. Auenanger Z and Zawta B. LDL Cholesterol. Don't guess. Measure it. *Clin Lab* 1999; 45: 617–622.